

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **07053336 A**

(43) Date of publication of application: **28.02.95**

(51) Int. Cl

A61K 7/06
// C07D339/06

(21) Application number: **05225262**

(71) Applicant: **NIPPON NOHYAKU CO LTD**

(22) Date of filing: **18.08.93**

(72) Inventor: **KOGA HIROYASU**
KANAI KAZUO
YOSHIDA MASANORI

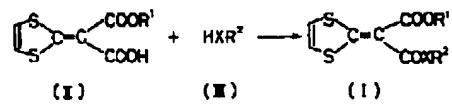
(54) HAIR GROWING AGENT

(57) Abstract:

PURPOSE: To provide a hair growing agent having excellent hair nourishing action and promoting action on occurrence of hair.

CONSTITUTION: This hair growing agent comprises a compound of formula I (R^1 is 1-8C alkyl; R^2 is a 1-10C alkyl, 2-6C alkenyl or 3-8C cycloalkyl; X is -O- or NH) such as dimethyl-1,3-dithiol-2-ylidene malonate as the active ingredient. Anew compound is partially contained among the compound of formula I and is obtained by reacting a compound of formula II with a compound of formula III in the presence of a condensation agent such as p-toluenesulfonate and a base such as ethylamine in a solvent such as dichloromethane or dimethylformamide at 0-50°C.

COPYRIGHT: (C)1995,JPO



(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-53336

(43)公開日 平成7年(1995)2月28日

(51)Int.Cl.⁶
A 61 K 7/06
// C 07 D 339/06識別記号 庁内整理番号
8615-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1 FD (全5頁)

(21)出願番号 特願平5-225262

(22)出願日 平成5年(1993)8月18日

(71)出願人 000232823
日本農業株式会社
東京都中央区日本橋1丁目2番5号

(72)発明者 古賀 裕康
大阪府河内長野市本多町5-6 日本農業
社宅203

(72)発明者 金井 和夫
大阪府堺市少林寺町東3丁1-8

(72)発明者 吉田 正徳
和歌山県橋本市光陽台2-5-3

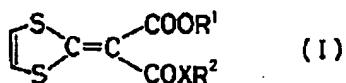
(74)代理人 弁理士 尊 経夫 (外2名)

(54)【発明の名称】 育毛剤

(57)【要約】

【構成】 一般式(I) ;

【化1】



(式中、R¹は炭素数1~8のアルキル基を示し、R²は炭素数1~10のアルキル基、炭素数2~6のアルケニル基又は炭素数3~8のシクロアルキル基を示し、Xは-O-又は-NH-を示す)で表される化合物を有効成分とすることを特徴とする育毛剤。

【効果】 本発明の育毛剤は養毛、発毛促進作用を有しており、育毛剤として有用である。

表1

No.	R ¹	R ²	物性
1	CH ₃	OCH ₃	m. p. 125~129°C
2	i-C ₃ H ₇	O-i-C ₃ H ₇	m. p. 59~60°C
3	i-C ₃ H ₇	O-C ₂ H ₅	m. p. 54°C
4	i-C ₃ H ₇	O- 	m. p. 68~69°C
5	i-C ₃ H ₇	O-n-C ₆ H ₁₃	m. p. 40°C
6	i-C ₃ H ₇	O-CH ₂ CH=CH ₂	m. p. 48°C
7	i-C ₃ H ₇	NH- 	m. p. 70~72°C
8	i-C ₃ H ₇	NH-n-C ₆ H ₁₃	n ²³ _D 1.5728
9	CH ₃	O-i-C ₄ H ₉	n ²⁰ _D 1.5928
10	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	m. p. 113°C
11	i-C ₄ H ₉	O-i-C ₄ H ₉	m. p. 76~78°C
12	i-C ₅ H ₁₁	O-i-C ₅ H ₁₁	m. p. 55~56°C
13	n-C ₃ H ₇	O-n-C ₃ H ₇	m. p. 73~75°C
14	n-C ₄ H ₉	O-n-C ₄ H ₉	m. p. 74~75°C
15	s-C ₄ H ₉	O-s-C ₄ H ₉	m. p. 63~65°C
16	n-C ₅ H ₁₁	O-n-C ₅ H ₁₁	m. p. 70~70.5°C

【0009】

【合成例】次に、一般式(I)で表される化合物の合成 30 例を以下に示す。

合成例1

ジメチル 1, 3-ジチオール-2-イリデンマロネート (化合物番号1) の合成

マロン酸ジメチル5.28 g (0.04モル)、二硫化炭素3.66 g (0.048モル) をジメチルスルホキシド25mlに溶解し、氷冷下で45%水酸化カリウム水溶液10.9 g を滴下し、室温で20分間攪拌した。得られた反応液を40%クロロアセトアルデヒド19.6 g と水酢酸2.88 g の混合液に5°C以下で滴下し、同温で30分間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出し、水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去してジメチル 4-ヒドロキシ-1, 3-ジチオール-2-イリデンマロネートを得た。得られた化合物とトリエチルアミン12.2 g (0.12モル) をジオキサン20mlに溶解し、0°Cでメタンスルホニルクロリド6.9 g (0.06モル) をゆっくり滴下した。滴下後、室温で10分間攪拌し、続いて10分間加熱還流した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出後水洗した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) で精製して融点 125~129°C の結晶 4.0 g (収率43%) を得た。

【0010】合成例2

エチル イソプロピル 1, 3-ジチオール-2-イリデンマロネート (化合物番号3) の合成

ジイソプロピル 1, 3-ジチオール-2-イリデンマロネート14.4 g (0.05モル) をイソプロパノール50mlに溶解し、室温下で水酸化カリウム2.95g (0.05モル) を加えた後、50~60°Cで1時間攪拌した。反応液に氷水200mlを注ぎ、塩化メチレン 200mlで洗浄した後 6N 塩酸で酸性化した。析出した結晶を塩化メチレン 200mlで抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去しエーテルを加えて結晶化させてイソプロピル ハイドロジェン 1, 3-ジチオール-2-イリデンマロネートの白色結晶9.25 g (収率75%)を得た。次いで、得られた結晶 2.7 g (0.011モル)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムp-トルエンスルホネート 3.6 g (0.012モル) をジクロロメタン20mlに溶解し、10°Cでエタノール0.51 g (0.011モル) 及びトリエチルアミン3.46 g (0.034モル) のジクロロメタン溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を

氷水中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、2N塩酸、10%炭酸ナトリウム溶液、水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、融点54℃の結晶1.0g(収率35%)を得た。

【0011】合成例3

O-イソプロピル N-シクロプロピル 1, 3-ジチオール-2-イリデンマロネート(化合物番号7)の合成

イソプロピル ハイドロジェン 1, 3-ジチオール-2-イリデンマロネート2.46g(0.01モル)、シクロプロピルアミン0.80g(0.014モル)及びジエチルリン酸シアニド3.25g(0.02モル)をジメチルホルムアミド20mlに溶解し、10℃でトリエチルアミン3.03g(0.03モル)を滴下し、同温で1時間、室温で3時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し*

本発明化合物	0.5g
サリチル酸	1.0g
レゾルシン	2.0g
グリセリン	2.0g
フェノール	1.0g
ヒマシ油	1.0g
ラベンダー油	10.0ml

以上をエタノールに溶解し全量100mlのローションとする。

※【0014】実施例2

本発明化合物	1.0g
ハッカ油	0.6g
グリセリン	15.0ml
ラベンダー油	10.0ml

以上をエタノールに溶解し全量100mlのローションとする。

★【0015】実施例3

本発明化合物	0.1g
カラミン	8.0g
アルギン酸ナトリウム	1.25g
グリセリン	4.0g
パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.2g
酸化亜鉛	8.0g
ツヴィーン(Tween)20	0.01g

以上を精製水に溶解し全量100mlのローションとする。☆☆【0016】実施例4

本発明化合物	0.5g
カリ石鹼	8.0g
ハッカ油	0.6g
ラベンダー油	10.0ml

以上をエタノールに溶解し全量100mlのローションとする。

◆【0017】実施例5

本発明化合物	0.5g
パラヒドロキシ安息香酸エチル	0.025g
パラヒドロキシ安息香酸プロピル	0.015g

*た。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: *n*-ヘキサン=1:1)で精製し、融点70~72℃の結晶2.6g(収率91%)を得た。

【0012】本発明の育毛剤は、常法に従ってヘアートニック、ヘアローション、ヘアクリーム、シャンプー、リンスなどの通常の剤型にすればよい。配合基剤としては、例えばアルコール類、油脂類、界面活性剤等を使用すればよく、更に他の有効成分として血管拡張剤、殺菌剤、角質溶解剤、代謝促進剤、ホルモン剤、ビタミン剤及びメントールその他の香料などを配合してもよい。本発明において、有効成分の配合量は、通常育毛剤全量に対して0.01~10%の範囲から適宜選択できる。

【0013】

【実施例】次に実施例を示すが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。

実施例1

7

ラウリル硫酸ナトリウム	8
プロピレングリコール	1. 5 g
ステアリルアルコール	12. 0 g
白色ワセリン	22. 0 g
精製水	25. 0 g
	38. 96 g

以上を溶解混合し全量 100 g の軟膏とする。

* * 【0018】実施例6

本発明化合物	0. 5 g
ポリエチレングリコール 400	57. 5 g
ポリエチレングリコール 1500	20. 0 g
ポリエチレングリコール 4000	22. 0 g

以上を溶解混合し全量 100 g の軟膏とする。

※ ※実施例7

本発明化合物	0. 5 g
精製ラノリン	5. 0 g
サラシミツロウ	5. 0 g
白色ワセリン	89. 5 g

以上を溶解混合し全量 100 g の軟膏とする。

【表3】

表3

化合物No.	効果
2	◎
4	○
5	○
7	○
8	△
11	○
12	△
16	△

【0019】

【試験例】

試験例： 育毛試験

毛周期が休止期にある雄性C3H マウスを一群4ないし7 20匹用いた。被験試料を3 w/v % (重量/容量%) となるように70 v/v % (容量/容量%) エタノールで調製し、除毛したマウスの背部皮膚に1日1回 0.1mlずつ連日塗布した。発毛部分が塗布部皮膚の50%に達するまでの平均塗布日数を求め、被験試料を含まない70 v/v % エタノールを塗布した場合との日数の差を促進日数とし、表2の判定基準に従い効果を判定した。結果を表3に示した。

【0020】

【表2】

表2

促進日数	効果
<3日	△
3~6日	○
6日<	◎

30 表3からも明らかのように、本発明の育毛剤投与群は、無投与群に比べて明らかに発毛を促進させた。

【0022】

【発明の効果】本発明の育毛剤は養毛、発毛促進作用を有しており、育毛剤として有用である。

【0021】

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成13年2月13日(2001.2.13)

【公開番号】特開平7-53336

【公開日】平成7年2月28日(1995.2.28)

【年通号数】公開特許公報7-534

【出願番号】特願平5-225262

【国際特許分類第7版】

A61K 7/06

// C07D 339/06

【F I】

A61K 7/06

C07D 339/06

【手続補正書】

【提出日】平成11年11月10日(1999.11.10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(1)：

【化1】

(式中、R¹は炭素数1~8のアルキル基を示し、R²は炭素数1~10のアルキル基、炭素数2~6のアルケニル基又は炭素数3~8のシクロアルキル基を示し、Xは-O-又は-NH-を示す)で表される化合物を有効成分とすることを特徴とする育毛剤。

【請求項2】R¹及びR²が炭素数1~6のアルキル基を示し、Xが-O-を示す請求項1記載の育毛剤。

【請求項3】一般式(1)で表される化合物がジイソプロピル1,3-ジチオール-2-イリデンマロネートである請求項1又は2のいずれか1項記載の育毛剤。

